Nhiễm sắc thể Y

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các đặc điểm cấu trúc của nhiễm sắc thể Y
2. Trình bày được các chức năng sinh lý của nhiễm sắc thể Y

NHIỄM SẮC THỂ Y LÀ MỘT ALLOSOME

Bộ nhiễm sắc thể của người có 23 cặp nhiễm sắc thể, gồm 22 cặp nhiễm sắc thể thường (autosome) và 1 cặp nhiễm sắc thể giới tính (allosome).

Ở người nam, cặp nhiễm sắc thể giới tính được tạo từ hai nhiễm sắc thể không tương đồng: nhiễm sắc thể X và nhiễm sắc thể Y. Nhiễm sắc thể Y là nhiễm sắc thể nhỏ nhất của bộ nhiễm sắc thể người, với kích thước chỉ khoảng 60 Mb.



Hình 1: Nhiễm sắc thể X (lớn, trái) và nhiễm sắc thể Y (nhỏ, phải) tạo ra cặp nhiễm sắc thể giới tính ở người nam 46,XY. Nhiễm sắc thể Y là một allosome với các vùng có tính năng giả autosome (PAR).

Nguồn: sciencenewsforstudents.org

Nhiễm sắc thể Y có vùng giả autosome (PAR).

Trên allosome Y, người ta đã xác định được có sự tồn tại của 2 vùng giả autosome (pseudoautosomal) (PAR), nằm ở 2 đầu cùng của nhiễm sắc thể này. Các PAR này có kích thước rất nhỏ (PAR1 có kích thước 2600 kb và PAR2 có kích thước 320 kb). Chức năng của các PAR là trao đổi vật chất di truyền với nhiễm sắc thể X đồng hành, trong tiến trình phân bào giảm nhiễm tạo tinh trùng. Như vậy, các gene thuộc PAR được di truyền theo kiểu của các gene thuộc nhiễm sắc thể thường.

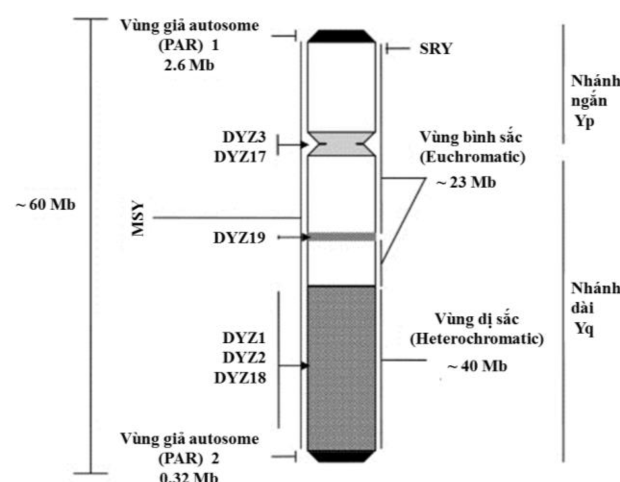
Vùng bình sắc (euchromatin) trên nhiễm sắc thể Y có tổng độ dài khoảng 23 Mb, trải từ khu vực cận trung thể của nhánh ngắn, cho đến khu vực cận trung thể của nhánh dài. Vùng này có chứa một số gene chức năng quan trọng.

Vùng dị sắc (heterochromatin) trên nhiễm sắc thể Y rất rộng, có tổng độ dài khoảng 40 Mb, tương ứng với Yq12, có tính đa hình và bất hoạt.

Nhiễm sắc thể Y chứa rất ít gene.

Nhiễm sắc thể Y chứa rất ít gene. Điều này củng cố giả thuyết cho rằng cả 2 nhiễm sắc thể X và Y đều có nguồn gốc xa xưa là các nhiễm sắc thể thường, với các gene bị mất dần trong quá trình phát triển.

Trên nhiễm sắc thể X, vẫn còn lại các gene có chức năng của nhiễm sắc thể tiền thân. Ngược lại, trên nhiễm sắc thể Y, các gene tiền thân đã bị bất hoạt và thoái giáng trong một vùng có kích thước rộng lớn của nhiễm sắc thể Y.



Hình 2: Cấu tạo của nhiễm sắc thể Y.

Nhận diện các vùng PAR có tương tác với nhiễm sắc thể X.
Vùng bình sắc chiếm ⅓ dung lượng của nhiễm sắc thể Y, có chứa các gene quan trọng trong đó có gene SRY và các gene AZF.
Vùng dị sắc rất rộng, chiếm gần ⅔ dung lượng của nhiễm sắc thể Y.

Nguồn: sciencedirect.com

GENE *SRY*

SRY là một gene chủ, mã hóa một protein ngắn mang cùng tên (SRY).

SRY có chức năng điều hòa sự biểu hiện gene của các gene khác.

Gene được đề cập nhiều nhất của nhiễm sắc thể Y là *vùng xác định giới tính trên nhiễm sắc thể Y* (Sex-determining Region on the Y chromosome) (*SRY*).

SRY là một gene có kích thước nhỏ, nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể Y, giáp giới với vùng PAR1. *SRY* chỉ có một exon, mã hóa một protein ngắn (204 amino acids), được gọi là protein SRY.

SRY được xếp vào nhóm các HMG-box (high mobility group), có nhiệm vụ kiểm soát chuyển mã DNA của các gene khác. Như vậy *SRY* là gene chủ, thông qua SRY, có nhiệm vụ điều hòa biểu hiện gene của các gene khác.

Bằng cơ chế kiểm soát phức tạp, SRY khởi động và kiểm soát dòng thác các tiến trình xác định và phát triển tinh hoàn từ tuyến sinh dục sơ khai chưa định hướng.

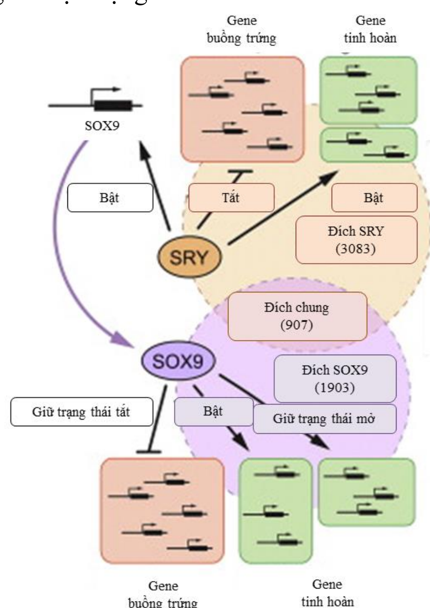
Thông qua SRY, *SRY* định hướng cho tuyến sinh dục là tinh hoàn.

Một mặt, SRY trực tiếp tác động trên tiến trình bật các gene chi phối tinh hoàn và tiến trình tắt các gene chi phối buồng trứng.

Khi không có *SRY*, đồng nghĩa với không có SRY, các gene chi phối tinh hoàn không được bật, và các gene chi phối buồng trứng không bị tắt.

Mặt khác, SRY cũng gián tiếp tác động trên tiến trình bật các gene chi phối tinh hoàn và tiến trình tắt các gene chi phối buồng trứng, bằng cách chi phối các gene *SOX*[1].

Khi không có *SRY*, đồng nghĩa với không có SRY, *SOX9* cũng không có biểu hiện gene. Do không có biểu hiện của *SOX9*, các gene chi phối tinh hoàn sẽ không được bật, hoặc sẽ không giữ được trạng thái mở. Cũng do không có biểu hiện của *SOX9* mà gene chi phối buồng trứng sẽ không giữ được trạng thái tắt.



Hình 3: *SRY* gene là một gene chủ của tiến trình xác định giới tính tuyến sinh dục, tác động trực tiếp hay thông qua điều hòa hoạt động các gene *SOX* (trong đó có *SOX9*). Khi có *SRY*, SRY protein sẽ trực tiếp bật các gene tinh hoàn và đồng thời tắt các gene buồng trứng. Bên cạnh đó, SRY protein mở *SOX 9*. Hoạt động của SOX 9 protein là giữ cho các gene kiểm soát buồng trứng ở trạng thái tắt, đồng thời bật hay giữ cho các gene kiểm soát tinh hoàn ở trạng thái mở.

Nguồn: Khoa Y, Đại học UCSF

Như vậy, sự hiện diện của *SRY* gene sẽ định hướng cho tuyến sinh dục sơ khai phát triển thành tinh hoàn.

Ngược lại, sự vắng mặt của *SRY* sẽ làm cho tuyến sinh dục phát triển, với các điều kiện xác định, theo hướng buồng trứng.

SRY và SOX9 không phải là các yếu tố duy nhất can thiệp vào hình thành tuyến sinh dục. Tham gia vào tiến trình này còn có DAX1. DAX1 có tác dụng đối kháng với tác động chuyển mã của SOX9 trên các gene tùy thuộc.

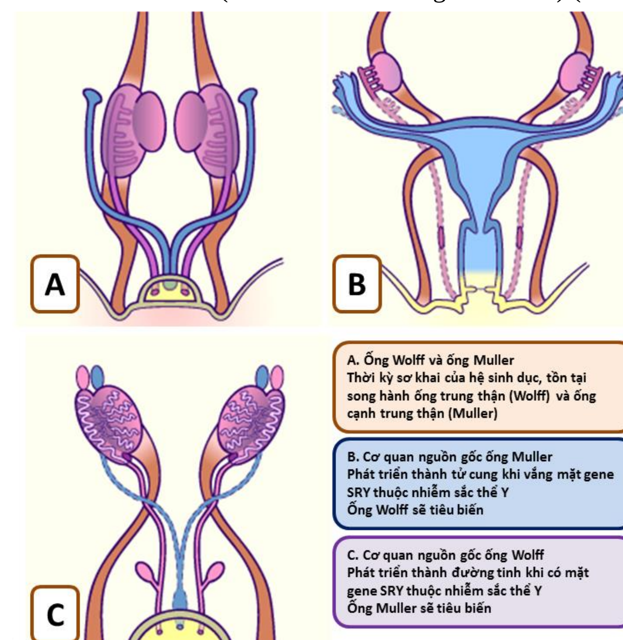
WNT4 là một gene thuộc nhiễm sắc thể 1, biểu hiện bằng protein WNT4. WNT4 điều hòa gene *NR0B1* thuộc nhiễm sắc thể X. Biểu hiện của *NR0B1* chính là protein DAX1. Cần phải có hai copies của *NR0B1* để gene này có thể được biểu hiện qua DAX1.

Như vậy buồng trứng được hình thành khi thỏa hai điều kiện là vắng mặt của SRY-SOX9 và đồng thời có sự hiện diện của WNT4-DAX1.

Tinh hoàn sơ khai chế tiết AMH. AMH là hormone định hình đường sinh dục phát triển theo hướng nam.

Tuyến sinh dục sẽ kiểm soát tiến trình biệt hóa đường sinh dục. Sự kiểm soát này được thực hiện thông qua Anti-Mullerian Hormone (AMH), là hormone chủ của tuyến sinh dục sơ khai.

Ở *phôi thai* nam, ngay từ thời điểm 8 tuần tuổi phôi, AMH đã được chế tiết từ các tế bào Sertoli của tinh hoàn. AMH gây ra hiện tượng thoái triển của hệ thống ống Müller, cho phép ống Wolff phát triển thành đường sinh dục nam dưới tác dụng của testosterone. Vì thế, AMH còn được gọi là chất ức chế Müller (Müllerian-inhibiting substance) (MIS).



Hình 4: *SRY* can thiệp vào tiến trình biệt hóa đường sinh dục thông qua hoạt động của tinh hoàn sơ khai.

Tinh hoàn sơ khai được xác định bằng gene *SRY*, sẽ chế tiết AMH và testosterone. AMH sẽ tác động lên hệ thống ống Müller, làm thoái triển hệ thống này. Testosterone tác động trên hệ thống ống Wolff, làm hệ thống này phát triển thành đường tinh.

Khi vắng mặt gene *SRY*, tuyến sinh dục sẽ phát triển theo hướng "mặc định" là buồng trứng. Buồng trứng sơ khai không sản xuất AMH. Vắng mặt AMH, hệ thống Müller tiếp tục phát triển, tạo ra đường sinh dục nữ.

Nguồn: embryology.ch

[1] *SOX* gene (SRY related HMG-box). Như tên gọi, *SOX* là các gene chịu sự chi phối của protein SRY. *SOX* được phiên mã và dịch mã thành các HMG-box trực tiếp điều hòa các tuyến sinh dục. Trong các *SOX*, thì *SOX9* là gene được khảo sát nhiều nhất, thuộc nhiễm sắc thể 17.

Khi vắng mặt tinh hoàn, tức không có AMH, đường sinh dục sẽ phát triển theo hướng nữ.

Ở *phôi thai* nữ, tại các thời điểm rất sớm, không có hoạt động chế tiết AMH. Vắng mặt của AMH cho phép duy trì sự tồn tại và phát triển của ống Müller trở thành phần trên của đường sinh dục nữ: vòi Fallope, tử cung và phần trên âm đạo.

LOCUS *AZF*

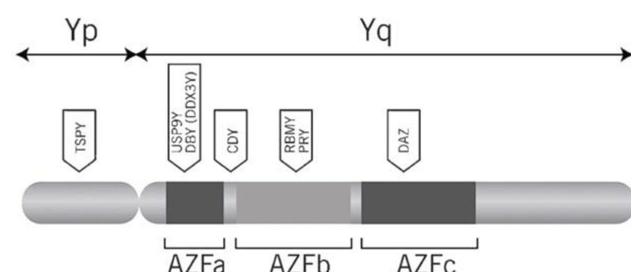
AZF là các loci nằm trên Yq11, có vai trò trong hoàn tất tiến trình sinh tinh.

Vùng *AZF* được xem như là một vùng chứa các gene tham gia vào tiến trình sinh tinh.

AZF gồm có 3 tiểu vùng *AZF*a (1-3 Mb), *AZF*b (1-3 Mb) và *AZF*c (500kb).

Các gene *AZF* tham gia vào các giai đoạn khác nhau của tiến trình sinh tinh, từ sản sinh giao tử đến biệt hóa và trưởng thành giao tử. Tuy nhiên, vai trò chính xác của các gene này trong tiến trình sinh tinh chưa được hiểu rõ.

Các đột biến vi mất đoạn mới phát sinh (*de novo* microdeletions) của vùng này sẽ ảnh hưởng đến chức năng sinh sản của người nam.



Hình 5: :Locus *AZF*

Locus này là một vùng chứa rất nhiều gene tham gia vào tiến trình sinh tinh. Cho đến nay, trách vụ cụ thể của các gene này vẫn chưa được hiểu biết một cách thấu đáo.
Người ta biết rằng các đột biến *de novo* của các gene này ảnh hưởng đến sinh tinh và biệt hóa trưởng thành tinh trùng. Các đột biến này thường rất nhỏ, được gọi là các vi mất đoạn (microdeletion).
Nguồn: slideshare.net

CÁC GENE KHÁC CỦA NHIỄM SẮC THỂ Y

Nhiễm sắc thể Y có tương tác với nhiễm sắc thể X.

Khảo sát người nữ với hội chứng Turner 45,X0 cung cấp nhiều thông tin hữu ích về "*vai trò ngoài giới tính*" của nhiễm sắc thể Y.

Người nữ với hội chứng Turner (45,X0) thể hiện ra ngoài là kiểu hình nữ, với bất thường tăng trưởng, vô sinh, bất thường giải phẫu học và khiếm khuyết nhận thức chọn lọc.

Cấu tạo của nhiễm sắc thể X ở người nữ bình thường (46,XX), ở người nam (46,XY) bình thường và ở người nữ Turner (45,X0) là hoàn toàn giống nhau. Vậy người nam 46,XY và người nữ 45,X0 có gì khác biệt? Vì sao cả người nam 46,XY lẫn người nữ 45,X0 cùng là các cá thể không có nhiễm sắc thể X thứ nhì, nhưng lại có các biểu hiện khác biệt? Vì sao người nữ 46,XX cũng như người nam 46,XY lại không có các biểu hiện bất thường thấy ở người nữ 45,X0?

Để giải thích, các gene tham gia vào tiến trình này phải thỏa cả 2 điều kiện: (1) chúng phải hiện diện trên cả 2 nhiễm sắc thể X và Y, và (2) chúng phải có tương tác lên nhau, như trong một cặp nhiễm sắc thể thường.

Các gene trên nhiễm sắc Y đóng vai trò là yếu tố kích hoạt các gene tương đồng thuộc nhiễm sắc thể X.

Ở người nữ bình thường 46,XX, các gene thuộc nhiễm sắc thể X thứ nhất được kích hoạt bởi các gene tương đồng với nó thuộc nhiễm sắc thể X thứ nhì. Tương tự, ở người nam bình thường, các gene thuộc nhiễm sắc thể X duy nhất được kích hoạt bởi các gene tương đồng tìm thấy trên nhiễm sắc thể Y. Các gene tương đồng thuộc nhiễm sắc thể Y tương tác và kích hoạt các gene tương đồng thuộc nhiễm sắc thể X.

Người nữ 45,X khác người nam 46,XY ở chỗ người nữ 45,X không có các gene kiểm soát và kích hoạt các gene chức năng trên nhiễm sắc thể X thứ nhất. Các gene này, hoặc nằm trên nhiễm sắc thể X thứ nhì, hoặc nằm trên nhiễm sắc thể Y. Các gene trên nhiễm sắc thể X không được kích hoạt, dẫn đến biểu hiện kiểu hình của hội chứng Turner.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.
2. The human Y chromosome: the biological role of a "functional wasteland". Journal of Biomedicine and Biotechnology.

Nhiễm sắc thể X
Hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X
Bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các đặc điểm cấu trúc của nhiễm sắc thể X
2. Trình bày được cơ chế của hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X
3. Trình bày được ảnh hưởng của bất hoạt nhiễm sắc thể X trên sự di truyền bệnh liên kết với nhiễm sắc thể X

NHIỄM SẮC THỂ X LÀ MỘT ALLOSOME

Bộ nhiễm sắc thể của người có 23 cặp nhiễm sắc thể, gồm 22 cặp nhiễm sắc thể thường (autosome) và 1 cặp nhiễm sắc thể giới tính (allosome).

Ở người nữ, cặp nhiễm sắc thể giới tính được tạo từ hai nhiễm sắc thể X tương đồng. Tuy nhiên, nhiễm sắc thể X có qui luật hoạt động riêng, khác hẳn một cặp autosome.

Người nữ là nữ bởi họ không có nhiễm sắc thể Y, chứ không phải là do họ có thêm một nhiễm sắc thể X thứ nhì.

Nhiễm sắc thể X không có chức năng xác định giới tính. Chức năng này là của nhiễm sắc thể Y.

Nhiễm sắc thể Y mang gene *SRY*, là gene quyết định việc tuyến sinh dục phát triển theo chiều hướng tinh hoàn. Có thể nói “nhiễm sắc thể Y là nhiễm sắc thể nam”[1].

Trái lại, dù rằng nhiễm sắc thể X có chứa gene tham gia chi phối hình thành buồng trứng[2], nhưng gene này không phải là gene chủ để quyết định việc tuyến sinh dục phát triển thành buồng trứng[3]. Vì thế, *không thể nói* “nhiễm sắc thể X là nhiễm sắc thể quyết định kiểu hình và kiểu tuyến sinh dục nữ”.

Người nữ là nữ bởi lý do chủ yếu là họ không có nhiễm sắc thể Y, chứ không phải là do họ có thêm một nhiễm sắc thể X thứ nhì.

Nhiễm sắc thể X chứa khoảng 1,000 gene.

Nhiễm sắc thể X có kích thước tương đối lớn, có một khối lượng bình sắc rộng và có một khối lượng dị sắc hẹp.

Nói một cách khác, nhiễm sắc thể X liên quan đến rất nhiều biểu hiện gene.

Các gene trên nhiễm sắc thể X là các gene với biểu hiện một allele.

Qui luật Mendel chi phối tất cả các gene hoạt động theo cơ chế các cặp allele. Hầu hết các biểu hiện tính trạng đều tuân theo định luật di truyền của Mendel.

Tuy nhiên, một số gene không tuân theo qui luật Mendel. Chúng là các gene với biểu hiện một allele.

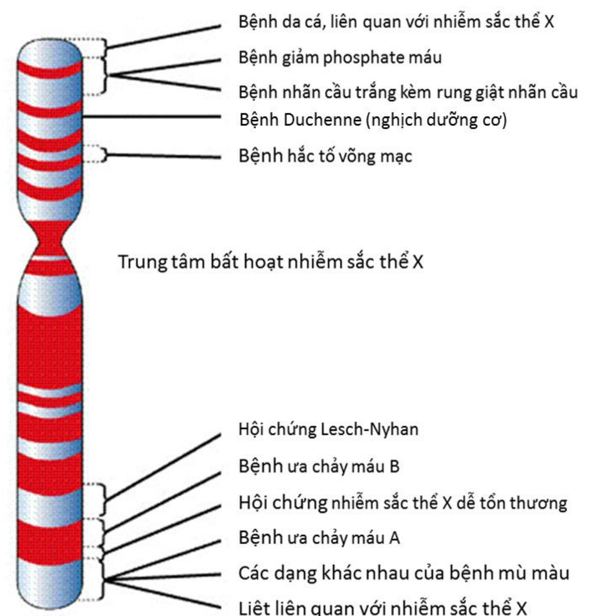
Đột biến của gene thuộc nhiễm sắc thể X có thể gây “bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X” (X-linked).

Đột biến gây bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X được xếp vào nhóm các tính trạng biểu hiện một allele.

Đột biến của gene thuộc nhiễm sắc thể X có thể gây “bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X” (X-linked). Có hơn 60 bệnh di truyền liên kết với X đã được nhận diện.

Di truyền của các bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X này không tuân theo các định luật Mendel cho các bệnh lý di truyền theo autosome. Đột biến gây bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X được xếp vào nhóm các tính trạng biểu hiện một allele.

Lý giải quan trọng nhất cho hiện tượng di truyền một allele của các bệnh liên kết với X là chỉ có một trong hai nhiễm sắc thể X ở trạng thái hoạt động. Nhiễm sắc thể X thứ nhì luôn bị bất hoạt (X inactivation).



Hình 1: Bản đồ các gene liên quan đến các bệnh lý di truyền có liên quan đến nhiễm sắc thể X.

Lưu ý đến vùng gene có nhiệm vụ bất hoạt nhiễm sắc thể X nằm ở lân cận trung thể (X inactivation locus)

Nguồn: desertbruchid.net

[1] Xem thêm bài *Nhiễm sắc thể Y*

[2] Gene *NR0B1*, xem bài *Nhiễm sắc thể Y* và phần tiếp theo sau của bài.

[3] Gene chủ của hình thành và phát triển buồng trứng trong điều kiện vắng mặt biểu hiện của *SRY* là *WNT4*, thuộc nhiễm sắc thể 1. *WNT4* chi phối biểu hiện bằng DAX1 của *NR0B1*, xem bài *Nhiễm sắc thể Y* và phần tiếp theo sau của bài.

CÁC CÂU HỎI QUAN TRỌNG LIÊN QUAN ĐẾN SỐ LƯỢNG NHIỄM SẮC THỂ X

Câu hỏi thứ nhất:

Nữ (45,X0) và nam (46,XY) chỉ có một nhiễm sắc thể X.

Vì sao nữ (45,X0) có bất thường về phát triển thể chất, còn nam (46,XY) có phát triển thể chất bình thường?

Ở người nữ 46,XX thì một số loci của một nhiễm sắc thể X sẽ tương tác với các loci tương ứng với chúng trên nhiễm sắc thể X thứ nhì.

Ở người nam 46,XY các loci đó (trên X) sẽ tương tác với các loci tương ứng với chúng trên nhiễm sắc thể Y.

Người 45,X0 không có nhiễm sắc thể X thứ nhì, và cũng không có nhiễm sắc thể Y, nên các loci đề cập ở trên sẽ không có hiện tượng tương tác. Có phải chăng điều này đã dẫn đến biểu hiện bất thường ở cá thể 45,X0?

Câu hỏi thứ nhì:

Nhiễm sắc thể Y chứa rất ít gene. Nhiễm sắc thể X chứa rất nhiều gene. Phần lớn các gene này không có allele tương đồng trên nhiễm sắc thể Y.

Biểu hiện của các gene này có thay đổi theo số lượng của nhiễm sắc thể X không?

Vậy các allele này hoạt động như thế nào ở người nam, khi vắng mặt allele tương ứng?

Và các allele này hoạt động như thế nào khi có mặt của allele tương đồng nằm trên nhiễm sắc thể X thứ nhì ở người nữ?

Câu hỏi thứ ba:

Cá thể có lệch bội nhiễm sắc thể X (47,XXX) hay (47,XXY) thường có bất thường ở mức độ khác nhau về phát triển thể chất.

Vì sao có hiện tượng này?

Vậy sự hiện diện của các "siêu nhiễm sắc thể X" đã tác động như thế nào?

Các nhận định trên sẽ được giải thích thấu đáo bằng cơ chế biểu hiện một allele và sự bất hoạt nhiễm sắc thể X.

HIỆN TƯỢNG BẤT HOẠT NHIỄM SẮC THỂ X

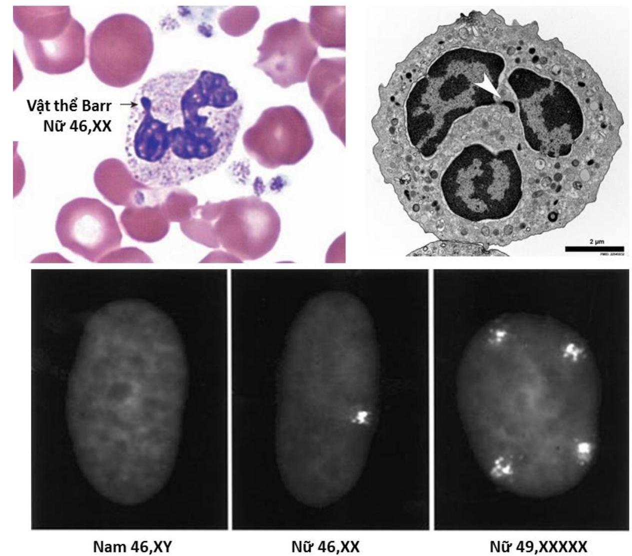
Một trong hai nhiễm sắc thể X phải bị bất hoạt, để đảm bảo rằng chỉ có một nhiễm sắc thể X hoạt động.

Ở cá thể nữ 46,XX mỗi gene trên nhiễm sắc thể X đều có hai allele. Tuy nhiên, chúng không hoạt động như các gene trên các autosome. Biểu hiện gene trên nhiễm sắc thể X là biểu hiện đơn allele. Nói cách khác, một trong hai nhiễm sắc thể X phải bị bất hoạt.

Điều này là cơ chế căn bản để đảm bảo hoạt động của nhiễm sắc thể X là như nhau ở người nữ và người nam (là chủ thể chỉ mang một nhiễm sắc thể X).

Nhiễm sắc thể X bất hoạt được nhìn thấy dưới dạng vật thể Barr khi khảo sát tế bào ở gian kỳ của phân bào (interphase).

Như vậy phải có một cơ chế để kiểm soát hoạt động của các nhiễm sắc thể X.



Hình 2a (trên, trái): Vật thể Barr (mũi tên) hay vật thể hình dùi trống (ở bạch cầu đa nhân trung tính) là dấu vết của nhiễm sắc thể X bất hoạt.

Hình 2b (trên, phải): Hình quét kính hiển vi điển tử vật thể Barr ở bạch cầu đa nhân trung tính.

Hình 2c (dưới): Trong điều kiện bình thường, chỉ có một nhiễm sắc thể X hoạt động. Khi số lượng nhiễm sắc thể X ≥ 2, các nhiễm sắc thể X dôi ra sẽ bất hoạt, thể hiện bằng các chấm trắng trên nhuộm Xsit.

Nguồn: unsw.edu.au

Trung tâm bất hoạt X (*Xic*) nằm trên nhiễm sắc thể X có một vai trò quan trọng trong di truyền liên kết với X.

Hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X chịu sự chi phối của vùng gene thuộc nhiễm sắc thể X (X inactivation center) (*Xic*).

Bất hoạt nhiễm sắc thể X xảy ra nhờ khử acetyl histone và methyl hóa các gene.

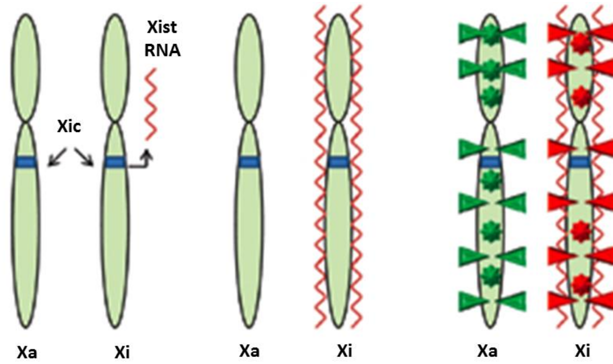
Để có thể biểu hiện ra ngoài, các gene thuộc tế bào sinh dưỡng phải được mở. Tiến trình mở DNA được thực hiện thông qua acetyl hóa histone. Tiến trình mở gene được thực hiện thông qua khử methyl các đảo CpG. Ngược lại, khử acetyl histone và methyl hóa đảo CpG là các cơ chế đóng DNA và gene.

Trong cơ chế bất hoạt nhiễm sắc thể X, một trong hai nhiễm sắc thể X sẽ "được chọn" để bị bất hoạt. *Xic* của nhiễm sắc thể X "được chọn" để bị bất hoạt sẽ có hoạt động chuyển mã biểu hiện qua một ncRNA là Xist RNA (X-inactive specific transcript RNA).

Xist RNA sẽ gắn vào hầu hết vật chất di truyền của nhiễm sắc thể X được chọn để bị bất hoạt, phong tỏa tiến trình acetyl hóa histone của DNA và khử methyl gene trên nhiễm sắc thể X.

Ở người nữ 46,XX một nhiễm sắc thể X có nguồn gốc từ cha và một nhiễm sắc thể X còn lại có nguồn gốc từ mẹ. Việc nhiễm sắc thể X nào bị bất hoạt là ngẫu nhiên, và không giống nhau cho các dòng tế bào [4].

[4] Thực ra thì việc chọn nhiễm sắc thể để bị bất hoạt cũng không hoàn toàn ngẫu nhiên. Trong nhiều trường hợp (nhưng *không phải là luôn luôn*), nhiễm sắc thể X nào mang gene đột biến đột biến sẽ trở thành nhiễm sắc thể X được chọn để bị bất hoạt.



Hình 3: Xist là một ncRNA, được chuyển mã từ *Xic* của nhiễm sắc thể X "được chọn để bị bất hoạt" (Xi).

Xist sẽ gắn vào vật liệu di truyền của Xi, trên toàn bộ chiều dài của Xi. Tiến trình khử acetyl của histone (các tam giác đỏ) và methyl hóa các gene của các loci điều hành (các ngôi sao đỏ) trên Xi bị ức chế. Nhiễm sắc thể trở nên bị bất hoạt.
Trong khi đó, trên nhiễm sắc thể X hoạt động (Xa), các tiến trình acetyl hóa histone (các tam giác xanh) và khử methyl các loci điều hành (các ngôi sao xanh) xảy ra bình thường, dẫn đến biểu hiện đơn allele.

Nguồn: epigenie.com/epigenie-learning-center/epigenetics/epigenetic-regulation/

DI TRUYỀN LIÊN KẾT VỚI X

Hãy trở lại với định luật di truyền của Mendel.

Nếu một tính trạng được di truyền theo allele lặn và đồng thời allele này nằm trên nhiễm sắc thể thường, thì kiểu hình này chỉ được biểu hiện ra ngoài khi allele ở trạng thái đồng hợp tử lặn.

Hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X làm thay đổi hoàn toàn biểu hiện của gene.

Do có một nhiễm sắc thể X bị bất hoạt nên trước tiên có thể xem như chỉ có một nhiễm sắc thể X duy nhất. Đó là nhiễm sắc thể X đang hoạt động (Xa).

Các allele trên nhiễm sắc thể X bị bất hoạt (Xi) sẽ không can thiệp trên biểu hiện của allele tương ứng trên Xa.

Bệnh liên kết với nhiễm sắc thể X có thể được di truyền kiểu trội (dominant) hay lặn (recessive).

Một bệnh đã được xác định là di truyền trội sẽ vẫn không được biểu hiện, nếu các allele ở trạng thái dị hợp tử (Dd) và đồng thời (D) nằm trên Xi.

Tương tự, một bệnh đã được xác định là di truyền lặn và ở một cá thể dị hợp tử (Rr), thì bệnh vẫn cứ được biểu hiện khi (r) nằm trên Xa và (R) nằm trên Xi.

Như vậy, khó lòng áp dụng khái niệm di truyền theo gene lặn hay trội cho các bệnh liên kết với nhiễm sắc thể X.

Có thể phải chấm dứt việc dùng thuật ngữ di truyền gene trội (hay lặn) cho bệnh di truyền liên kết với X.

Sự phức tạp của các bệnh lý di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X chưa dừng lại ở điểm này.

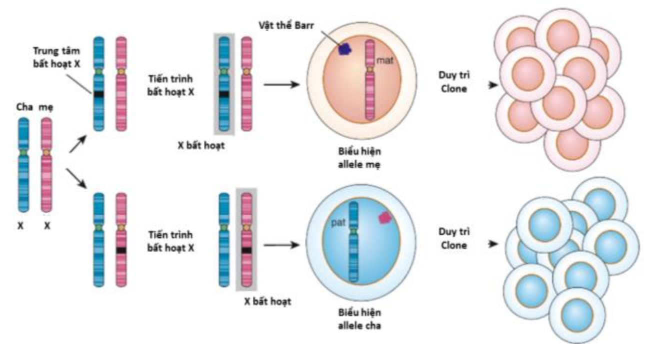
Xi có thể là nhiễm sắc thể X có nguồn gốc cha hay cũng có thể là nhiễm sắc thể X có nguồn gốc từ mẹ. Các clone tế bào khác nhau về Xi là nhiễm sắc thể X có nguồn gốc cha hay nguồn gốc mẹ.

Việc mẹ mang một allele trội (D) có thể không có biểu hiện nếu như Xi có nguồn gốc từ mẹ, nhưng vẫn sẽ được biểu hiện nếu Xi là X có nguồn gốc từ cha.

Một bệnh lý có thể có có nhiều tính trạng, biểu hiện trên nhiều mô tế bào khác nhau.

Ở clone này Xi có thể là nhiễm sắc thể X từ cha, ở clone khác Xi lại là X có nguồn gốc từ mẹ. Từ đó, dẫn đến việc các bệnh lý di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X có tính đa dạng về kiểu hình.

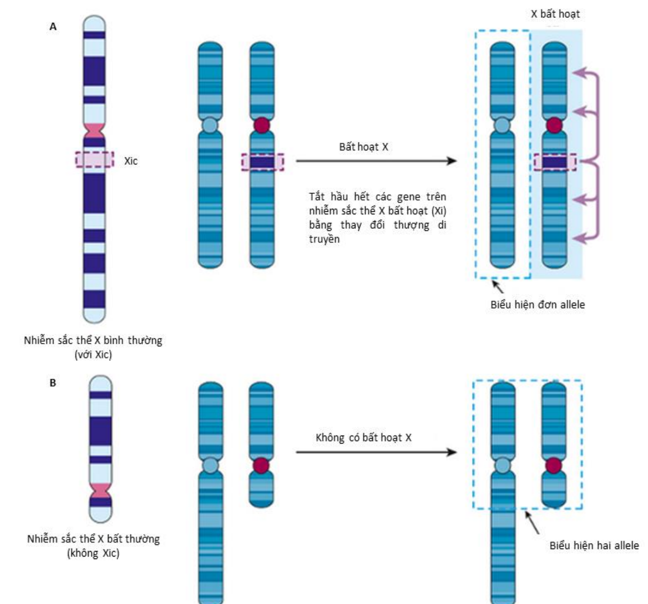
Cuối cùng, tính chất phức tạp của vấn đề còn nằm ở chỗ Xi không bị bất hoạt toàn phần. Khoảng 15% gene thuộc nhiễm sắc thể X có biểu hiện hai allele. Điều này xác nhận rằng đã có hiện tượng đào thoát khỏi bất hoạt của một số gene thuộc Xi. Hiện tượng đào thoát khỏi bất hoạt của một số gene trên Xi tạo ra bất hoạt dạng khảm đa dạng của Xi. Khi đó, biểu hiện bệnh lý sẽ trở nên cực kỳ phức tạp.



Hình 4: Nhiễm sắc thể X bất hoạt có thể có nguồn gốc từ cha hay từ mẹ. Hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X xảy ra khác nhau ở các dòng tế bào sinh dưỡng khác nhau.
Mỗi dòng tế bào (clone) có biểu hiện bất hoạt nhiễm sắc thể X riêng, tức từ cha hay từ mẹ.

Nguồn: Thompson & Thompson genetics in medicine

Nếu một nhiễm sắc thể X bị đột biến mất đoạn *Xic*, thì sẽ không có hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X xảy ra.



Hình 5: Cơ chế xuất hiện biểu hiện hai allele của nhiễm sắc thể X: thiếu Xic trên nhiễm sắc thể phải bị bất hoạt.

Nguồn: Thompson & Thompson genetics in medicine

Vì một trong hai nhiễm sắc thể X là nhiễm sắc thể X không có *Xic*, nên nhiễm sắc thể bị đột biến không chuyển

mã Xist được và đương nhiên là nhiễm sắc thể bị đột biến không có *Xic* này sẽ không thể chuyển thành Xi. Nó hoạt động như một Xa.

Trong khi đó, do chỉ tồn tại có một *Xic*, nên tế bào mặc định rằng chỉ có một nhiễm sắc thể X (nhưng lại là nhiễm sắc thể có *Xic*). Nhiễm sắc thể duy nhất có *Xic* sẽ hoạt động như một nhiễm sắc thể duy nhất, vì thế không sản xuất Xist, trở thành một Xa thứ nhì.

Do có hai nhiễm sắc thể hoạt động như hai Xa, và không có nhiễm sắc thể nào là Xi, nên mọi gene trên phần còn lại của nhiễm sắc thể X sẽ hoạt động theo cơ chế biểu hiện 2 allele, thay vì theo cơ chế biểu hiện một allele.

NHIỄM SẮC THỂ X VÀ CÁC GENE THAM GIA HÌNH THÀNH BUỒNG TRỨNG

Gene *NR0B1* của nhiễm sắc thể X tham gia vào việc hình thành buồng trứng, thông qua biểu hiện của nó là DAX1.

Điều kiện tiên quyết của hình thành buồng trứng là sự vắng mặt của SRY.

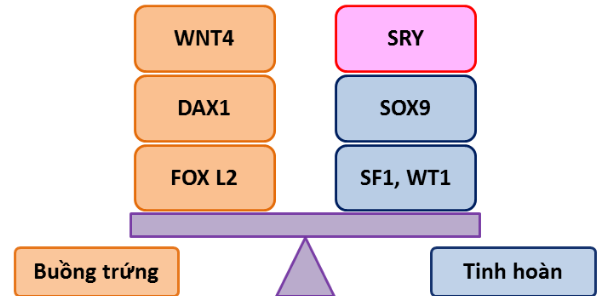
Tuy nhiên, khi đã thỏa điều kiện tiên quyết thì sự hình thành buồng trứng còn chịu sự chi phối của các gene khác.

WNT4 là một gene thuộc nhiễm sắc thể 1, được biểu hiện bằng protein WNT4. WNT4 chi phối biểu hiện qua DAX1 của *NR0B1* thuộc nhiễm sắc thể X.

Lưu ý rằng gene *NR0B1* chỉ được biểu hiện khi nó có đủ 2 copies.

DAX1 có tác động đối vận với SOX9, điều hòa các gene theo chiều hướng ngược lại với SOX9.

Tham gia vào cơ chế kiểm soát thành tạo buồng trứng còn có một số gene khác, cũng thuộc nhiễm sắc thể thường (*FOX L2* hay *SOX3*). Biểu hiện của các gene này sẽ mở các gene chi phối buồng trứng, hoạt động trong bối cảnh không có SRY và SOX9.



Hình 6: Các yếu tố chi phối hình thành tinh hoàn và buồng trứng.

SRY hiện diện khi có *SRY* (thuộc Y). SRY điều hòa lên *SOX9* (thuộc NST thường). SOX9 điều hòa lên các gene tinh hoàn, và điều hòa xuống các gene buồng trứng. SOX9 bị ức chế bởi DAX1.
WNT4 (thuộc NST thường) biểu hiện qua WNT4. WNT4 điều hòa lên *NR0B1*. Khi có đủ 2 copies, *NR0B1* sẽ biểu hiện bằng DAX1. DAX1 ức chế SOX9.
Ngoài ra còn có các gene ngoài allosome khác tham gia như SF1, SOX3, FOX L2…

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. HCM

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.
2. Morey C, Avner P (2011). The demoiselle of x-inactivation: 50 years old and as trendy and mesmerising as ever. PLoS Genet 7(7): e1002212. doi:10.1371/journal.pgen.1002212.
3. Berletch JB. Genes that escape from X inactivation. Hum Genet. 2011 August ; 130(2): 237–245. doi:10.1007/s00439-011-1011-z.

Xác định giới tính ở loài người
Bất thường giới tính

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các loại giới tính ở loài người
2. Trình bày được cơ chế hình thành một số bất thường giới tính

XÁC ĐỊNH GIỚI TÍNH Ở LOÀI NGƯỜI

Một cách tổng quát, trong điều kiện bình thường giới tính ở loài người được xác định như sau:

Trong điều kiện bình thường, hiện diện của nhiễm sắc thể Y dẫn đến giới tính theo nhiễm sắc thể là nam, giới tính theo tuyến sinh dục là nam, giới tính theo cơ quan sinh dục lúc sanh là nam.

Hiện diện của nhiễm sắc thể Y[1] qui định kiểu di truyền là có Y: giới tính theo nhiễm sắc thể là nam.

Biểu hiện của gene *SRY* thuộc nhiễm sắc thể Y qui định kiểu tuyến sinh dục là tinh hoàn: giới tính theo tuyến sinh dục là nam.

Tinh hoàn sản xuất AMH gây thoái triển hệ thống ống Muller và gây phát triển hệ thống Wolff : giới tính theo cơ quan sinh trên (trong) là nam.

Cơ quan sinh dục tiếp nhận testosterone để hình thành đặc điểm sinh dục ngoài, thứ phát của androgen: giới tính theo kiểu hình là nam.

Trong điều kiện bình thường, vắng mặt của nhiễm sắc thể Y[2] dẫn đến giới tính theo nhiễm sắc thể là nữ, giới tính theo tuyến sinh dục là nữ, giới tính theo cơ quan sinh dục lúc sanh là nữ.

Khi không có mặt nhiễm sắc thể Y, biệt hóa giới tính sẽ theo hướng tổng quát sau:

Vắng mặt của nhiễm sắc thể Y[3] qui định kiểu di truyền là không có Y: giới tính theo nhiễm sắc thể là nữ.

Vắng mặt gene *SRY* tắt các gene kiểm soát tinh hoàn và mở các gene kiểm soát buồng trứng[4], làm cho tuyến sinh dục phát triển theo hướng buồng trứng: giới tính theo tuyến sinh dục là nữ.

Buồng trứng phôi thai không sản xuất AMH. Do không có AMH nên các cơ quan Mullerian tiếp tục tồn tại và phát triển, đồng thời không có testosterone làm cho hệ thống ống Wolff không phát triển: giới tính theo cơ quan sinh trên (trong) là nữ.

Buồng trứng không có testosterone làm cho cơ quan sinh dục ngoài phát triển theo hướng nữ: giới tính theo kiểu hình lúc sanh là nữ.

Bất cứ cá thể nào có công thức cặp allosome chứa nhiễm sắc thể Y đều là các cá thể mà tuyến sinh dục sẽ phát triển theo chiều hướng tinh hoàn.

Nói chính xác là sự hiện diện của *SRY* là điều cốt lõi để có kiểu tuyến sinh dục nam, và do đó, có kiểu hình nam.

Người nam 46,XY là một cá thể bình thường.

Người nam 46,XY là một cá thể bình thường, với tinh hoàn phát triển bình thường, nằm trong bìu và cơ quan sinh dục ngoài của nam phát triển đầy đủ. Tiến trình sinh tinh xảy ra bình thường.

Bất cứ cá thể nào có công thức cặp allosome không chứa nhiễm sắc thể Y đều là các cá thể mà tuyến sinh dục sẽ phát triển theo chiều hướng buồng trứng.

Nói chính xác là sự vắng mặt của *SRY* là điều kiện cốt lõi[5] để có kiểu tuyến sinh dục nữ, và do đó, có kiểu hình nữ.

Người nữ 46,XX là một cá thể bình thường.

Người nữ 46,XX là một cá thể bình thường, với buồng trứng phát triển bình thường, nằm trong ổ bụng và cơ quan sinh dục trong ngoài của nữ phát triển đầy đủ. Cơ quan sinh dục ngoài cũng có biểu hiện nữ.

LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ GIỚI TÍNH

Người nữ 45,X0 (hội chứng Turner)

Hội chứng Turner 45,X0 (cổ điển) là một cá thể có kiểu hình nữ, kèm theo các bất thường thể chất đa dạng.

Bất thường kiểu hình liên quan đến vấn đề bất hoạt nhiễm sắc thể X.

Hội chứng Turner là một hội chứng khá phổ biến. Tần suất của hội chứng là khoảng 1-2% tổng số thai lâm sàng. Tuy nhiên, 99% các bào thai 45,X0 sẽ bị sẩy hay chết. Việc này dẫn đến xuất độ của hội chứng Turner lúc sanh chỉ còn vào khoảng 1:2500 trẻ sơ sinh nữ.

Cổ điển, hội chứng được mô tả bởi karyotype 45,X0. Kiểu karyotype cổ điển này thấy trong 45% các trẻ gái có hội chứng Turner.

Tuy nhiên, một phần lớn các trẻ còn lại không có kiểu karyotype kinh điển như trên. Ở các trẻ này, nhiễm sắc thể

---

[1] Đẳng bội (46,XY), lệch bội (47,XXY)…

[2] Sự hiện diện của hai nhiễm sắc thể X là đảm bảo cho sự hiện diện của 2 copies của *NR0B1* để *NR0B1* có biệu hiện gene, xem bài *Nhiễm sắc thể Y*, và bài *Nhiễm sắc thể X*.

[3] Đẳng bội (46,XX), lệch bội (45,X) (47,XXX)

[4] Cần có 2 copies của *NR0B1*. Xem bài *Nhiễm sắc thể X*.

[5] Điều kiện cần nhưng chưa phải là điều kiện đủ

X chỉ bị mất đoạn một phần. Độ lớn (kích thước) của mất đoạn có liên quan đến độ nặng của biểu hiện kiểu hình.

Trẻ thấp bé, với buồng trứng suy thoái rất sớm, cổ bạnh, tai đóng thấp, bất thường tim trái, bất thường ngón thứ tư của bàn tay… là các biểu hiện đa dạng của hội chứng Turner.



Hình 2: Hội chứng Turner với cổ bạnh, tai thấp và tóc mọc thấp
Nguồn: researchgate.net

Cơ chế bất hoạt nhiễm sắc thể X là cơ chế quan trọng đảm bảo cho không có hiện tượng "quá liều" các gene thuộc X ở người nữ, đảm bảo là các gene thuộc X hoạt động như nhau ở cả người nam và người nữ.

Người 45,X0 chỉ có một nhiễm sắc thể X.

Nhiễm sắc thể X duy nhất này sẽ được mặc định là Xa. Và đương nhiên là do không có nhiễm sắc thể X thứ nhì nên sẽ không có Xi.

Như vậy, nếu chỉ căn cứ vào lý thuyết bất hoạt nhiễm sắc thể X thì việc có hay không có nhiễm sắc thể X thứ nhì không ảnh hưởng gì đến hoạt động của các gene trên X.

Tuy nhiên, những trường hợp 45,X0 lại là những trường hợp mà biểu hiện của hội chứng Turner là đầy đủ nhất, trong khi đó, những trường hợp hội chứng Turner với kiểu 46,X,X$^-$ (X mất đoạn) thì biểu hiện là không hoàn toàn và thường có liên quan đến độ lớn của đoạn bị mất.

Như vậy, không phải tất cả các gene thuộc X đều bị phong tỏa bởi tiến trình bất hoạt.

Cũng có thể là do việc không có đủ các allele cần thiết (thuộc Y hay thuộc X) cũng như biểu hiện gene, tính suy kém của allele đơn bội (haploinsufficiency), và sự đào thoát khỏi bất hoạt X, là cơ chế sâu xa của tính đa dạng trong biểu hiện kiểu hình ở hội chứng Turner.

Người nữ 47,XXX

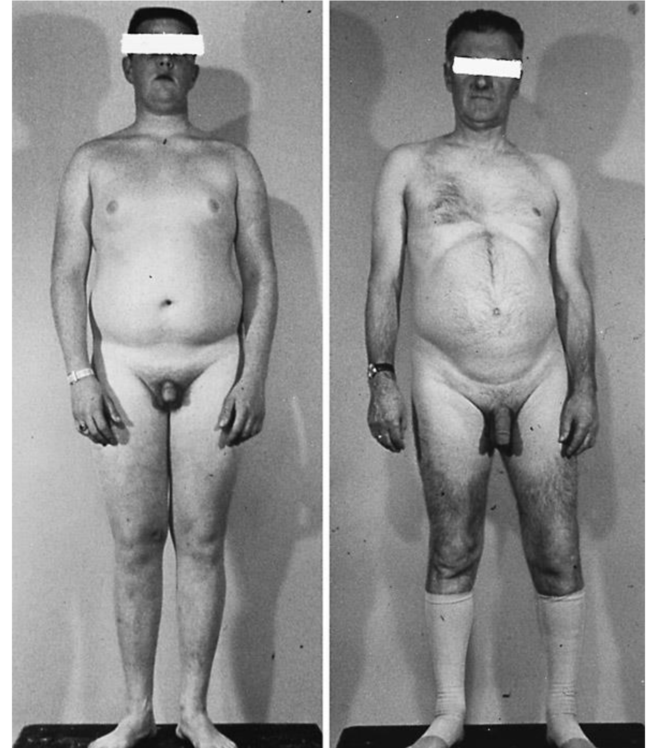
Biểu hiện của lệch bội 47,XXX liên quan đến bất hoạt không hoàn toàn các nhiễm sắc thể dư thừa.

Lệch bội 47,XXX là một cá thể có kiểu hình nữ, kèm theo các bất thường thể chất đa dạng.

Người nữ 47,XXX có đến 2 nhiễm sắc thể X phải bị bất hoạt. Biểu hiện của các cá thể này tùy thuộc vào mức độ bất hoạt thành công các nhiễm sắc thể X dư thừa.

Người nam 47,XXY (hội chứng Klinefelter)

Bất thường trong hội chứng Klinefelter 47,XXY liên quan đến khó khăn trong trao đổi Xp/Yp.



Hình 1a (trái): Người Nam với karyotype 47,XXY kinh điển
Hình 1b (phải): Người Nam với karyotype khảm 46,XY/47,XXY
Ghi nhận sự khác biệt về phân bố mỡ, kích thước vú, lông mặt, lông mu liên quan đến lượng androgen.
Nguồn: C. Alvin Paulsen, trích từ JAMA internal medicine

Người nam 47,XXY là một cá thể bất thường, với tinh hoàn kém phát triển hay thoái triển, dù rằng vị trí của tinh hoàn và chức năng sản xuất testosterone của các tế bào Leydig vẫn bình thường.

Tiến trình sinh tinh bị ảnh hưởng nghiêm trọng, do tiến trình phân bào thứ nhất giảm nhiễm bị ảnh hưởng bởi bất thường trao đổi ở PAR1 (Xp/Yp).

Họ có một số khó khăn trong học tập cũng như giao tiếp.

Khoảng 15% cá thể có hội chứng Klinefelter 47,XXY là ở dạng khảm 46,XY/47,XXY. Do tần suất cao tồn tại ở dạng khảm, nên các cá thể 46,XY/47,XXY các biểu hiện lâm sàng ra ngoài rất khác nhau.

KHÔNG TƯƠNG HỢP GIỚI TÍNH THEO NHIỄM SẮC THỂ VỚI GIỚI TÍNH THEO KIỂU HÌNH

Người "nam" 46,XX,SRY$^+$ (hội chứng de la Chapelle)

Người có karyotype 46,XX có thể có phenotype là nam, do hiện diện bất thường của *SRY* trên nhiễm sắc thể X.

Người có phenotype "nam" với karyotype 46,XX là một tình trạng không tương hợp giữa giới tính nhiễm sắc thể và giới tính kiểu hình cực hiếm, có tần suất chỉ khoảng 1:20,000 trẻ trai. Bất thường này có nguyên nhân là sự hiện diện bất thường của *SRY* trên nhiễm sắc thể X.

Đây là một đột biến *de novo*. Nguồn gốc *SRY* này là từ Yp bình thường, bị dịch chuyển theo PAR1 và gắn nhầm trên Xp trong giảm phân. Bắt chéo của nhiễm sắc thể X và Y xảy ra trên một khoảng rộng hơn vùng PAR, và gây hệ quả là làm cho *SRY* được gắn lên nhiễm sắc thể X trong giao tử đực.

Sự hiện diện của *SRY* trên nhiễm sắc thể X dẫn đến biểu hiện gene của *SRY*. SRY làm tuyến sinh dục sơ khai phát triển thành tinh hoàn, tiết AMH và gây thoái hóa hệ thống Müller. Cơ quan sinh dục phát triển heo hướng nam.

Tuy nhiên, do chịu ảnh hưởng của nhiều gene khác nằm trên nhiễm sắc thể X, nên người "nam" 46,XX,SRY^{+} có biểu hiện các tính trạng nam với mức độ thay đổi.

> Người "nam" 46,XX,*SRY*$^{+}$ bị bất thường sinh tinh do thiếu các gene thuộc Yq thuộc DAZ.

Tuy có tinh hoàn nhưng các cá thể "nam" 46,XX,SRY^{+} là các chủ thể không thể có con. Việc người này sở hữu *SRY* chỉ đảm bảo cho tinh hoàn sơ khai phát triển, đảm bảo cho thoái triển ống Muller.

Tuy nhiên, việc không có hàng loạt các gene chi phối tiến trình sinh tinh thuộc các loci *AZF* nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể Y làm cho người này có tinh hoàn không chức năng sinh tinh.

Người "nữ" 46,XY,SRY $^{+}$ ***(hội chứng Swyer)***

> Người có karyotype 46,XY có thể có phenotype là nữ, do đột biến của gene *SRY* hoặc mất gene *SRY*.

Người có phenotype "nữ" với karyotype 46,XY là một tình trạng không tương hợp giữa giới tính nhiễm sắc thể và giới tính kiểu hình hiếm gặp.

Đột biến gene *SRY* hay mất gene *SRY* dẫn đến không còn biểu hiện của gene qua protein SRY.

Vắng mặt của protein SRY có hệ quả trực tiếp là không bật các gene lệ thuộc protein SRY chi phối tinh hoàn.

Bên cạnh đó, tuyến sinh dục sơ khai còn được chi phối bởi protein SOX9, là sản phẩm của dịch mã *SOX9*. Không có protein SOX9, các gene kiểm soát tinh hoàn chi phối bởi protein SOX9 hoặc không giữ được trạng thái mở, hoặc không được bật.

Như vậy, vắng mặt của protein SRY dẫn đến việc các gene chi phối tinh hoàn không được bật hay không được giữ ở trạng thái mở. Khi đó, tuyến sinh dục sơ khai bất thường không chế tiết AMH. Vắng mặt AMH làm cho đường sinh dục phát triển theo hướng nữ.

> Thông thường, tuyến sinh dục của người "nữ" 46,XY,*SRY*$^{-}$ sẽ bị nghịch sản.

Tuy nhiên, không có tinh hoàn không đồng nghĩa với việc người nữ 46,XY,*SRY*$^{-}$ sẽ có buồng trứng.

Để buồng trứng được hình thành và phát triển, cần phải thỏa cùng lúc hai điều kiện là không có gene *SRY* và đồng thời phải có biểu hiện gene của một một số gene khác.

Trong hai điều kiện này, vắng mặt SRY là điều kiện cần, nhưng không phải là điều kiện đủ để hình thành buồng trứng. Biểu hiện của các gene liên đới với hình thành buồng trứng[6] ở ngoài nhiễm sắc thể Y, độc lập với *SRY* là điều kiện đủ cho sự kiện này. Hai gene quan trọng nhất trong các gene này là *WNT4* và *NR0B1*.

WNT4 là một gene thuộc nhiễm sắc thể 1, chi phối hình thành và phát triển nhiều tuyến nội tiết. Biểu hiện của *WNT4* là protein WNT4 protein. Protein WNT4 điều hòa *NR0B1* là một gene thuộc nhiễm sắc thể X.

NR0B1 là một gene thuộc nhiễm sắc thể X, biểu hiện bằng protein DAX1 (vì thế *NR0B1* còn được gọi là *DAX1* theo tên của protein mà nó biểu hiện). Protein DAX1 có chức năng vô hiệu hóa SOX9. *NR0B1* chỉ có biểu hiện gene khi có mặt đủ 2 copies, nói cách khác, khi có đủ hai nhiễm sắc thể X.

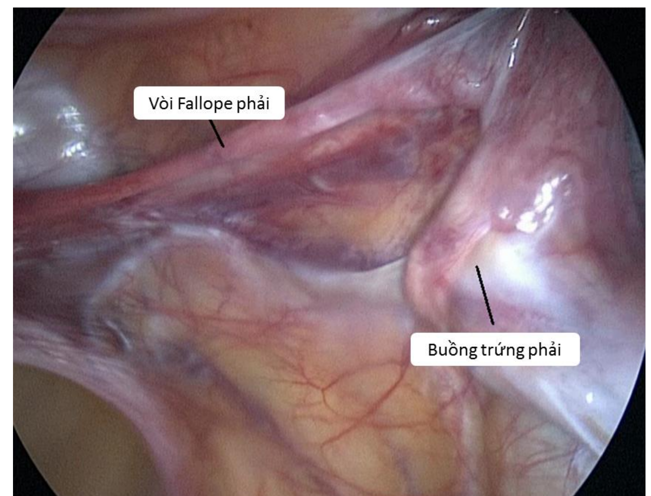
Người nữ 46,XX bình thường, sự vắng mặt của *SRY* và sự hiện diện của hai copies của *NR0B1* là điều kiện để hình thành buồng trứng.

Do người nữ 46,XY,*SRY*$^{-}$ do không có SRY, tuyến sinh dục không phát triển thành tinh hoàn, nhưng cũng do người này chỉ có 1 copy của *NR0B1* nên tuyến sinh dục cũng không phát triển thành buồng trứng. Các cá thể mang đột biến *SRY*$^{-}$ không có tinh hoàn, cũng không có buồng trứng, mà chỉ có tuyến sinh dục nghịch sản.

Tuyến sinh dục nghịch sản không có chức năng và tiềm ẩn nguy cơ phát triển thành ung thư. Tuyến sinh dục của "bà XY" cần phải được lấy bỏ, do nguy cơ ung thư cao của các tuyến này.

Đứa bé 46,XY,*SRY*$^{-}$ có đầy đủ các đặc trưng của cơ quan sinh dục ngoài và đường sinh dục trong là nữ. Chỉ có tuyến sinh dục là bất sản. Tuy nhiên, bất sản và nghịch sản tuyến sinh dục thường không được nhận ra.

Chỉ khi đến tuổi dậy thì, đứa trẻ sẽ không bao giờ dậy thì được do tình trạng bất sản tuyến sinh dục. "Bà XY" sẽ có tình trạng vô kinh nguyên phát, đồng thời cũng không phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát.



Hình 3: "Buồng trứng" của "bà XY" qua nội soi ổ bụng
Tuyến sinh dục không phát triển do các gene chi phối tinh hoàn không được "bật", trong khi đó, các gene chi phối "bật" của buồng trứng thông qua *DAX1* không được kích hoạt.
Nguồn: Journal of Postgraduate Gynecology & Obstetrics

[6] *NR0B1* thuộc NST X, FOX L2 thuộc NST 3, và các gene khác

Người "nữ" 46,XY,SRY^{-} sẽ cần đến nội tiết buồng trứng ngoại sinh khi đến tuổi trưởng thành.

Người "nữ 46,XY" có phôi thai học của hệ thống Müller phát triển như mọi người nữ khác. Tuy nhiên, do không có tuyến sinh dục nữ, nên cũng không có các steroids sinh dục nữ.

Họ cần được dùng steroids ngoại sinh để duy trì sự phát triển của đường sinh dục để có thể thực hiện chức năng sinh sản sau này[7], cũng như tránh các ảnh hưởng của việc không có estrogen trên các cơ quan ngoài Müller.

Người "nữ" 46,XY với nhân đôi đoạn gene NR0B1

Người có karyotype 46,XY có thể có phenotype là nữ, nếu mang 2 copy của *NR0B1* trên X dẫn đến biểu hiện DAX1.

Gene *NR0B1* có thể bị nhiều đột biến, trong đó có đột biến nhân đoạn. Đột biến này của *NR0B1* tạo ra hai copies của gene *NR0B1* trên nhiễm sắc thể X.

Một cá thể 46,XY bình thường chỉ có một copy của NR0B1 do chỉ có một nhiễm sắc thể X, do đó không có biểu hiện gene bằng DAX1. Ở người 46,XY với lặp đoạn NR0B1 sẽ biểu hiện DAX1 do sở hữu hai copies của NR0B1. DAX1 ức chế SRY-SOX9, tạo nên kiểu hình nữ.

Người "nữ" 46,XY với đột biến gene SOX9

Người có karyotype 46,XY có thể có phenotype là nữ, nếu mang đột biến của *SOX9* gián đoạn biệt hóa tinh hoàn.

Đột biến của *SOX9* làm *SOX9* không được biểu hiện.

Hệ quả là toàn thể các gene chịu sự chi phối của SOX9 protein đều không được điều hòa.

Biểu hiện của tình trạng này khá giống với người nữ 46,XY,SRY^{-}

Tuy nhiên bất thường của tuyến sinh dục là không giống nhau, do đột biến của *SOX9* chỉ ảnh hưởng đến các gene chịu sự chi phối của SOX9 mà thôi.

Người "nữ" 46,XY không nhạy cảm với androgen

Tình trạng không nhạy cảm hoàn toàn với androgen sẽ tạo ra một cá thể có karyotype 46,XY nhưng có kiểu cơ quan sinh dục ngoài là nữ, đồng thời không có các cơ quan sinh dục trong của hệ thống Mullerian.

Người "nữ" 46,XY không nhạy cảm với androgen (complete androgen insensitivity syndrome) vẫn có *SRY*. SRY định hướng được sự phát triển tinh hoàn sơ khai, chế tiết AMH và gây thoái triển hầu như hoàn toàn hệ thống Mullerian. "Bà 46,XY" do không nhạy cảm hoàn toàn với androgen không có vòi Fallope, không có tử cung và không có phần trên âm đạo. Tuyến sinh dục của người này là tinh hoàn.

Do không nhạy cảm với androgen, nên toàn bộ cơ quan sinh dục ngoài (kể cả vú) phát triển theo hướng nữ. Tinh hoàn không đi xuống được, vẫn còn ở lại trong ổ bụng và ở trạng thái thoái triển.

[7] Bằng thụ tinh trong ống nghiệm, với noãn bào xin từ người khác

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.